

Н.Л. Заярнюк, С.В. Хом'як, О.М. Черпак², Б.Г. Собетов¹, Є.В. Шияненко², В.П. Новіков
 Національний університет "Львівська політехніка",
 кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології,
¹Приватне підприємство "Собетик",
²ТзОВ Фарма Лайф

СТВОРЕННЯ ІН'ЄКЦІЙНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРОТИНАРКОТИЧНОЇ ДІЇ НА БАЗІ АПРОБОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ З ВИКОРИСТАННЯМ БІОДЕГРАДАБЕЛЬНИХ ПОЛІМЕРІВ

© Заярнюк Н.Л., Хом'як С.В., Черпак О.М., Собетов Б.Г., Шияненко Є.В., Новіков В.П., 2008

Створення пролонгованих препаратів на базі апробованих лікарських субстанцій дасть змогу забезпечити високу якість медичної допомоги та оптимальне використання наявних ресурсів. Запропоновано пролонговану водну ін'єкційну лікарську форму для лікування наркотичної та алкогольної залежностей з використанням допоміжного розчинника та біодеградабельних комплексоутворюючих полімерів неспецифічної дії як пролонгаторів.

The development of new forms of drug preparations on the basis of approved drug substances will provide high quality of medical care and optimal using of available resources. Prolonged water-soluble injection's pharmaceutical form with using of co-solvent and biodegradable polymeric surfactants with unspecific due as prolongers for treatment of narcotic and alcoholic dependences have been proposed.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Створення пролонгованих форм лікарських препаратів на базі апробованих лікарських субстанцій з відомою або прогнозованою біологічною активністю є актуальним завданням сучасної фармації. Досягнення стійких терапевтичних ремісій, комплаєнс, покращання якості життя пацієнтів, підтверджені методиками доказової медицини, були і залишається важливим напрямком у терапії та реабілітації алкоголіків та наркоманів. Використання пролонгованих препаратів надає можливість продовження фармакотерапевтичного ефекту і забезпечує безперервність лікувального процесу та профілактику ранніх рецидивів захворювання. Відоме застосування різних лікарських форм пролонгованої дії. Перевагу безумовно мають ін'єкційні форми як зручніші у використанні та менш травмуючі для пацієнта [1]. Отже, створення ін'єкційних пролонгованих препаратів антинаркотичної дії, запропонованих на базі цілеспрямованого методичного пошуку й патогенетичного обґрунтування, дасть змогу забезпечити високу якість медичної допомоги та оптимальне використання наявних ресурсів [2].

Аналіз попередніх досліджень і публікацій. Потреба у препаратах пролонгованої дії особливо збільшилась в зв'язку з коливанням концентрацій лікарських субстанцій: антибіотиків, речовин цитостатичної та протинаркотичної дії; що призводить до послаблення їх терапевтичного ефекту та появи рецидивів захворювання [3]. Для створення лікарських препаратів пролонгованої дії використовуються речовини пролонгатори, серед яких переважають біодеградабельні природні та синтетичні полімери [4]. Основною умовою при створенні препарату з використанням полімерних пролонгаторів є збереження вільними, не заміщеними функціональних груп діючої речовини, котрі визначають його терапевтичну дію. Залежно від будови, молекулярної маси (Мм) та молекулярно-масового розподілу (ММР) полімер або довгий час залишається в кровоносній системі, або дифундує через стінки судин і виводиться через нирки. Лікарська речовина може залишатися у складі полімеру або поступово залежно від типу зв'язку діюча речовина – полімер відщепляється від нього в результаті ферментативних чи інших біохімічних процесів [3–5].

Полімери, на основі яких одержують ін'єкційні лікарські форми, мають відповідати жорстким вимогам. Вони повинні бути дозволені до використання Державною фармакопеею (ДФ) [6], мати визначену Мм і вузький ММР, бути водорозчинними та здатними до утворення міцелоподібних структур з лікарською речовиною за рахунок гідروفільно-гідрофобних зв'язків та забезпечити транспортування лікарської речовини безпосередньо в орган – мішень. При створенні препарату нейротропної дії необхідно враховувати, що речовини макромолекулярної природи не проникають через гепатоцеребральний бар'єр та не досягають центральної нервової системи [1, 4, 7]. Найбільш "лагідне поведіння" активних функціональних груп лікарської речовини забезпечує зв'язування діючої речовини та полімеру-носія силами міжмолекулярної взаємодії. Отже, серед препаратів протинаркотичної дії перевагу мають солюбілізовані препарати, в яких діюча речовина зберігалась би в нативному вигляді. Застосування функціональних поверхнево активних полімерів дозволяє розширити ряд лікарських субстанцій, надати водорозчинності нерозчинним та погано розчинним лікарським сполукам, пролонгувати дію та забезпечити необхідну терапевтичну дозу протягом тривалого часу [3].

Мета роботи. Метою нашої роботи було створення нових протинаркотичних ін'єкційних пролонгованих фармацевтичних форм з використанням одночасно декількох лікарських речовин різної фармакологічної дії з регульованою швидкістю вивільнення та часом перебування в організмі.

Проведення експерименту. Для роботи було вибрано лікарські речовини зовсім різної дії, використання яких перспективне та поширене у довготривалих терапевтичних програмах поєднано з психофармакологічними, психотерапевтичними та реабілітаційними методиками. Налтрексон – нейротропної дії, антагоніст опіатних рецепторів. Основне призначення – превентивна терапія опійної наркоманії, дія при прийомі внутрішньо настає через 1–2 години і продовжується протягом 24–48 годин. Дисульфідрам впливає на процеси метаболізму, блокує окиснення спирту і затримує процес на стадії утворення ацетальдегіду, при цьому у хворого розвивається відраза до алкоголю. Використовується як препарат протиалкогольної дії. Ефект дії нетривкий [1]. Доведена можливість використання налтрексону в антиалкогольних програмах [8] і дисульфідраму в терапії та реабілітації хворих на наркотичну залежність[9]. Кожна з цих речовин індивідуально використовується для створення пролонгованих імплантатійних лікарських форм [10, 11], розроблена також ін'єкційна лікарська форма 25 % дисульфідраму "Тетлонг-250" у спеціальному комбінованому розчиннику.

Речовини мають різну розчинність у воді, що треба враховувати при створенні пролонгованого препарату. Налтрексон є добре розчинний у воді, але ця властивість зменшує час виведення препарату. Дисульфідрам є нерозчинним у воді, до того ж здатний до утворення в м'язовій тканині ультракристалів, які виконують роль депо, тому для нього важливішою є проблема солюбілізації.

У роботі використовувались дозволені ДФ комплексоутворюючі полімери неспецифічної дії: полівініловий спирт, полівінілпіролідон, полісахариди тощо [3, 6].

Отже, для препаратів налтрексону важливою є оцінка прогнозованої пролонгованості. Для дослідження кінетики вивільнення лікарської речовини із пролонгованої форми [12] нами було обрано просту модель фізіологічної мембрани. В експерименті використовували дозволена ДФ целофанову плівку марки В – 8079, ДОСТ-7730-79. Кількісне визначення діючої речовини, яка дифундувала в фізіологічний розчин через мембрану при температурі 37 °С і постійному перемішуванні, контролювалось протягом місяця методом УФ-спектроскопії. Діюча речовина має характерний пік поглинання при довжині хвилі в межах 280–285 нм, який зберігається в пролонгованих препаратах з незначним зсувом і спостерігається у фізіологічному розчині після проходження через мембрану. Було проаналізовано ряд пролонгованих форм та контрольний розчин. Одержані результати показали, що при відповідному підборі пролонгаторів діюча речовина вивільняється з пролонгованого препарату протягом місяця на відміну від звичайної форми, яка діє протягом 24–48 годин.

Для надання водорозчинності дисульфіраму використали допоміжний розчинник, який би розчиняв діючу речовину і утворював з водою істинний розчин. Було перевірено низку розчинників і серед дозволених ДФ неводних розчинників обрано диметилсульфоксид (ДМСО). ДМСО має здатність проникати через біологічні мембрани, зокрема бар'єри шкіри, реалізуючи так свої специфічні ефекти (протизапальні, антипіретичні, аналгетичні, антисептичні, фібринолітичні). Препарат має помірну загальноностимулюючу дію, а також посилює проникнення через неушкоджену шкіру та слизові оболонки лікарських засобів (транспортувальна здатність). Застосовують ДМСО у вигляді аплікацій та зрошень, використовуючи як нерозведений диметилсульфоксид, так і його розчини (10–30–50–70 %). Відоме застосування ДМСО у складі ін'єкційних розчинів з концентрацією до 30 % [13].

Для перевірки токсичності обраного розчинника були проведені дослідження гострої токсичності на зародках прісноводної кісткової риби в'юна (*Misgurnus fossilis L*), які отримували і запліднювали за методикою Нейфаха [14,15]. Розвиток зародків у фізіологічному розчині з ДМСО в концентрації $5 \cdot 10^{-6}$ мг/мл на початкових етапах розвитку (ембріональній стадії) візуально не відрізнявся від контрольного. Після утворення личинки прослідковувались морфологічні аномалії, а саме деформація кінцівки хвостової частини тіла, що проявилась на десятій день розвитку личинки. При сумісному застосуванні ДМСО та біологічно активних полімерів ця патологічна дія не проявлялась.

Результатом роботи є комплексний препарат, пролонгована лікарська форма “два в одному” ін'єкційного дисульфіраму і налтрексону з терапевтичною дією не менше 30 днів, доклінічні дослідження якого вже проводяться.

Висновки. Створено ін'єкційну пролонговану форму протинаркотичної та протиалкогольної дії. За результатами досліджень вибрано оптимальні умови зв'язування діючої речовини та полімеру-носія протинаркотичної дії та прогнозувати пролонгованість.

1. *Фармакологія: Підручник / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін.; За ред. І.С. Чекмана. – К.: Вища шк., 2001. – 598 с.* 2. *Сиволап Ю.П., Савченко В.А. // Фармакотерапія в наркології. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.* 3. *Грицкова І.А., Кедик С.А., Януль Н.А. Полимеры в технологии лекарственных препаратов. – М., 2002. – 345 с.* 4. *Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. – М.: Химия, 1986. – 294 с.* 5. *Кивман Г.Я., Рудзит Є.А., Яковлев В.П. Фармакокинетика химиофармацевтических препаратов. – М.: Медицина, 1982. – 255 с.* 6. *Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Флоров В.А. Фармакокинетика. – М.: Медицина, 1980. – 359 с.* 7. *Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 339 від 19 червня 2007.* 8. *Арефьев Д.В., Белостоцкая И.С., Комиссаров Н.Л. Гибридные макромолекулярные антиоксиданты на основе гидрофильных полимеров и пространственно-затрудненных фенолов // Изв. АН РФ. Сер. хим. – 2007. – № 4. – С. 751–760.* 9. *Департамент здравоохранения г.Москвы, Московский НИЦ профилактики наркоманий “Отчет о результатах контролируемого клинического испытания препарата Антаксон фармацевтической компании “Замбон Групп” (Италия) в комплексном лечении больных алкогольной зависимостью. – М., 2004. – С. 2.* 10. *Собетов Б.Г. Експериментальне обґрунтування терапії опійної залежності препаратом “Тетлонг -250” // Заключний звіт в Фармакологічний комітет МОЗ України. – 1995–1999. – 7 с.* 11. *Pat. USA 4678809. Injectable formulation of disulfiram for the treatment of alcoholism / M. Phillips.* 12. *Регистрационное свидетельство № UA/2638/01/01 № 36 от 25.01.2005. Действует на территории Украины до 25.01.2010 г.* 13. *Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика. – М., 1999. – 720 с.* 14. *Пояснювальна записка по проекту тимчасової фармакопейної статті на розчин димексиду 30 % для ін'єкцій // Державна Фармакопея України. – 2001.* 15. *Гойда О.А. Биофизические аспекты раннего онтогенеза животных. – К.: Наук. думка, 1993. – 224 с.* 16. *Объекты биологии развития / Под ред. Б.А. Астаурова. – М.: Наука, 1975. – 579 с.*